

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑪ Anmeldenummer: 88109783.6

⑪ Int. Cl. 4: **A61K 31/225**

⑫ Anmeldetag: 20.06.88

⑬ Priorität: 19.10.87 US 109780

⑭ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
26.04.89 Patentblatt 89/17

⑮ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑰ Anmelder: **Spelser, Peter Paul, Prof. Dr.**
Freudenbergrasse 101/D2
CH-8044 Zürich(CH)

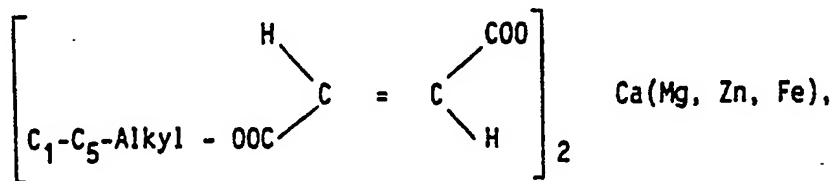
Anmelder: **Joshi, Rajendra K., Dr.**
Badenerstrasse 795
CH-8044 Zürich(CH)

⑱ Erfinder: **Spelser, Peter Paul, Prof. Dr.**
Freudenbergrasse 101/D2
CH-8044 Zürich(CH)
Erfinder: **Joshi, Rajendra K., Dr.**
Badenerstrasse 795
CH-8044 Zürich(CH)

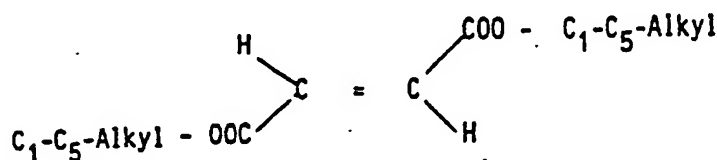
⑲ Vertreter: **Dipl.-Ing. Schwabe, Dr. Dr.**
Sandmalr, Dr. Marx
Stuntzstrasse 16
D-8000 München 80(DE)

⑳ Pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis, psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn.

㉑ Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung der Psoriasis und psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und von Enteritis regionalis Crohn, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-, Magnesium-, Zink- und Eisensalze von Fumarsäure-Monoalkylester der allgemeinen Formel



gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



EP 0 312 697 A2

EP 0 312 697 A2

und üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen.

Pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis, psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn

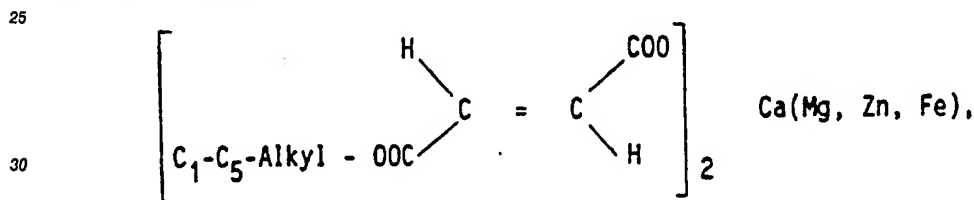
Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis, psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn (Morbus Crohn) zur systemischen Therapie dieser Krankheiten.

5 Pharmazeutische Zubereitungen, die nach Verabreichung bei ihrem biologischen Abbau in den Zitronensäurezyklus einmünden oder diesem angehören, gewinnen meist in hoher Dosierung immer mehr an therapeutischem Wert, da man mit ihrer Hilfe kryptogenetisch bedingte Krankheiten zu lindern oder zu heilen vermag.

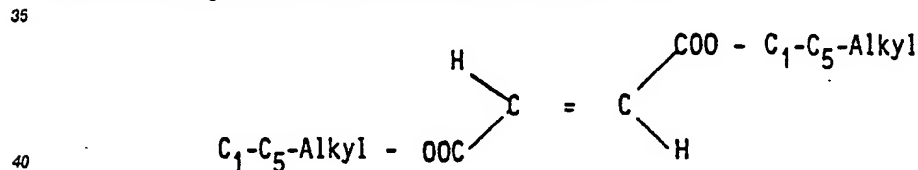
So hemmt Fumarsäure das Wachstum des Ehrlich-Aszittumors bei Mäusen, vermindert die toxischen Effekte von Mitomycin C und Aflotoxin (K. Kuroda, M. Akao, Biochem. Pharmacol. 29, 2839-2844 (1980) / Gann. 72, 777-782 (1981) / Cancer Res. 36, 1900-1903 (1976)) und besitzt eine antipsoriatische sowie antimikrobielle Wirkung (C. N. Huhtanen, J. Food Sci. 48, 1574 (1983) / M. N. Islam, U.S.-Patent 4 346 118 vom 24. August 1982 / C. A. 97, 161317b (1982)).

Hohe Verabreichungsdosen von Fumarsäure oder ihrer bisher bekannten Derivate wie Dihydroxyfumar-
15 säure, Fumaramid und Fumaronitril besitzen bei parenteraler, dermalen, insbesondere aber peroralen Verabreichung eine derart unzumutbare Nebenwirkungsrate und hohe Toxizität (P. Holland, R. G. White, Brit. J. Dermatol. 85, 259-263 (1971) / M. Hagedorn, K. W. Kalkoff, G. Kiefer, D. Baron, J. Hug, J. Petres, Arch. Derm. Res. 254, 67-73 (1975)), daß bisher meist von einer solchen Therapie abgesehen werden mußte.

20 In der europäischen Patentanmeldung Nr. 85 116 011.9 vom 16. Dezember 1985 sind bereits Fumarsäurederivate und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis beschrieben. Es wurde nunmehr überraschend gefunden, daß eine insgesamt erheblich verbesserte Wirkung durch Mischpräparate erzielt werden kann, die eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-, Magnesium-, Zink- und Eisensalze von Fumarsäuremonoalkylester der allgemeinen Formel



allein oder vorzugsweise im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



und üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffe enthalten.

Bevorzugte Mischpräparate gemäß der Erfindung enthalten das Calciumsalz des Fumarsäure-Monoethylesters, das Calciumsalz des Fumarsäure-Monoethylesters im Gemisch mit Dimethylfumarat, das Calcium- und Zinksalz des Fumarsäure-Monoethylesters im Gemisch mit Dimethylfumarat oder das Calcium-, Magnesium- und Zinksalz des Fumarsäure-Monoethylesters im Gemisch mit Dimethylfumarat.

Zur oralen Verabreichung sind besonders Mischpräparate geeignet, die das Calciumsalz des Fumarsäure-Monoalkylesters in einer Menge von 100 bis 300 mg enthalten, wobei das Gesamtgewicht der
50 Wirkstoffe 100 bis 300 mg beträgt.

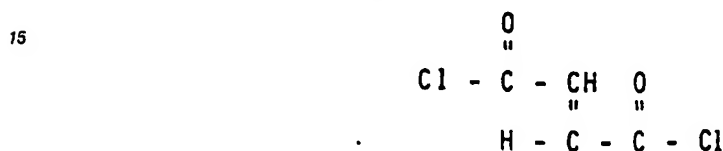
Weitere bevorzugte orale Verabreichungsformen enthalten 10 bis 290 Gew.-Teile des Calciumsalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters und 290 bis 10 Gew.-Teile Dimethylfumarat, 10 bis 250 Gew.-Teile des Calciumsalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters, 1 bis 50 Gew.-Teile Dimethylfumarat und 1 bis 50 Gew.-

Teile des Zinksalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters oder 10 bis 250 Gew.-Teile des Calciumsalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters, 250 bis 10 Gew.-Teile Dimethylfumarat, 1 bis 50 Gew.-Teile des Magnesiumsalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters und 1 bis 50 Gew.-Teile des Zinksalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters, wobei jeweils das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 100 bis 300 mg beträgt.

5 Für den systemischen Einstieg in die Behandlung bzw. den Ausstieg ist eine niedrige Dosierung vorteilhaft, die beispielsweise aus 30,0 mg Dimethylfumarat, 87,0 mg des Calciumsalzes von Monoethylfumarat, 5,0 mg des Magnesiumsalzes von Monoethylfumarat und 3,0 mg des Zinksalzes von Monoethylfumarat enthält.

Für die therapeutische Dosierung nach einer Einstiegsphase kann beispielsweise eine Dosierung von 10 120,0 mg Dimethylfumarat, 87,0 mg des Calciumsalzes des Monoethylfumarats, 5,0 mg des Magnesiumsalzes des Monoethylfumarats und 3,0 mg des Zinksalzes des Monoethylfumarats zur Anwendung kommen.

Die in den erfindungsgemäßen Zubereitungen enthaltenen Fumarsäurederivate werden beispielsweise dadurch erhalten, daß man eine Verbindung der folgenden Formel



20

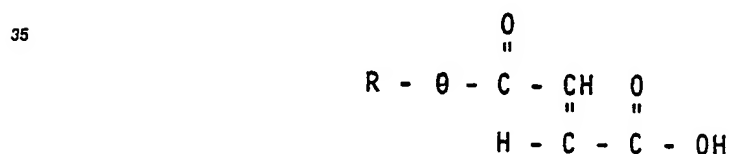
a) mit 2 Mol Alkylalkohol (ROH) zum Diester kondensiert und anschließend kontrolliert zum Monoester hydrolysiert, oder

b) mit 1 Mol eines entsprechenden Alkylalkohols (ROH) kondensiert und das erhaltene Monosäurechlorid zur Säure hydrolysiert, oder

25 c) Fumarsäure direkt mit 2 Mol Alkylalkohol (ROH) gemäß Anspruch 1 zu einem Diester kondensiert und anschließend kontrolliert zum Monoester hydrolysiert, oder

d) Maleinsäure oder Maleinsäureanhydrid direkt mit 1 - 2 Mol des entsprechenden Alkylalkohols (ROH) nach Anspruch 1 zu einem Mono- oder Diester kondensiert und anschließend katalytisch zum 30 entsprechenden Fumarsäurederivat isomerisiert.

Die Salze der Fumarsäure-monoalkylester können dadurch erhalten werden, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



40

in der R eine C₁-C₅- Alkylgruppe bedeutet, mit einem halben Mol Ca-, Mg- oder Zn-Hydroxid oder -Oxid in Toluol zur Umsetzung bringt und das während der Reaktion gebildete Wasser azeotrop entfernt.

45

Beispiel 1

50 Herstellung von Filmtabletten mit magenresistentem Ueberzug enthaltend 210 mg Monoethylfumarat-Ca-Salz entsprechend 150 mg Fumarsäure :

21,000 kg Monoethylfumarat-Calciumsalz werden zerkleinert, gemischt und mittels eines Siebes 800 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) homogenisiert. Anschliessend wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 20,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500 ^R), 2,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101 ^R), 0,600 kg Polyvinylpyrrolidone (PVP, Kollidon ^R 25), 4,000 kg Primogel ^R, 0,300 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil ^R). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt und mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon ^RK30) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat

verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äusseren Phase gemischt. Diese besteht aus 2,000 kg eines sogenannten FST-Komplexes, enthaltend 80 % Talk, 10% Kieselsäure und 10 % Magnesiumstearat. Es wird anschliessend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 500 mg Gewicht und 11,5 mm Durchmesser gepresst. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewendet werden, die Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtrocknungsmethode.

Magenresistenz:

Es wird eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat HP 50^R) in einem Lösungsmittelgemisch von 2,50 l demineralisiertem Wasser, 13,00 l Aceton Ph.Helv.VII und 13,00 l-Ethanol 94 Gew.-% gelöst und die Lösung mit 0,240 kg Rizinusöl (Ph. Eur. II) versetzt. Die Lösung wird im Dragierkessel auf traditionelle Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgelegt oder aufgesprüht bzw. in einem Wirbelschichtapparat entsprechender Konstruktion aufgetragen.

Nach entsprechender Trocknung wird anschliessend der Filmüberzug angebracht. Dieser setzt sich zusammen aus einer Lösung von Eudragit^R E 12,5% 4,800 kg, Farblack ZLT 2 blau (Siegle) 0,210 kg, Titan (VI)-oxyd Kronos RN 56 0,520 kg, Talk (Ph. Eur.) 0,340 kg und Polyethylenglycol 6000 Ph. Helv. VII 0,120 kg. In einem Lösungsgemisch von 8,200 kg 2-Propanol, Ph. Helv. VII, 0,060 kg Glycerintriacetat und 0,200 kg Aqua demineralisata. Nach homogener Verteilung im Dragierkessel oder Wirbelschichtbett wird getrocknet und auf übliche Weise poliert.

Beispiel 2

25

Herstellung von magenresistenten Kapseln enthaltend 86,5 mg Monoethylfumarat Ca-Salz und 110,0 mg Dimethylfumarat entsprechend insgesamt 150 mg Fumarsäure

8,650 kg Monoethylfumarat Ca-Salz und 11,000 kg Dimethylfumarat werden mit einem Gemisch bestehend aus 15,000 kg Stärke, 6,000 kg Lactose Ph. Helv. VII, 2,000 kg mikrokristalliner Cellulose (Avicel^R), 1,000 kg Polyvinylpyrrolidon (Kollidon^R 25) und 4,000 kg Primogel^R intensiv gemischt und mittels eines Siebes 800, unter Beachtung entsprechender Schutzmassnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.), homogenisiert. Das gesamte Pulvergemisch wird mit eine 2%igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon^R 25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in getrocknetem Zustand mit der äusseren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,350 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil^R), 0,500 kg Mg-Stearat und 1,500 kg Talkum Ph. Helv. VII. Das homogene Gemisch wird anschliessend in entsprechende Kapseln in Portionen von 500,0 mg abgefüllt, welche abschliessend auf übliche Weise mit einem magenresistenten Ueberzug, bestehend aus Hydroxypropylmethylcellulosestearat und Rizinusöl als Weichmacher, versehen werden. Die Abfüllung kann ebenfalls anstelle von Hartgelatinekapseln in entsprechende magenresistente Kapseln, bestehend aus einem Gemisch von Celluloseacetatphthalat (CAP) und Hydroxypropylethylcellulosephthalat (HPMCP) erfolgen.

Beispiel 3

45

Herstellung von magenresistenten Kapseln, enthaltend 203,0 mg Monoethylfumarat Ca-Salz sowie 5,0 mg Monoethylfumarat Mg-Salz und 3,0 mg Monoethylfumarat Zn-Salz entsprechend insgesamt 150 mg Fumarsäure

50

20,300 kg Monoethylfumarat Ca-Salz sowie 0,500 kg Monoethylfumarat Mg-Salz und 0,300 kg Monoethylfumarat Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Schutzmassnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Diesem Wirkstoffgemisch wird ein homogenes Pulvergemisch folgender Zusammensetzung untergemischt: sprühgetrocknete Lactose 12,900 kg, kolloidale Kieselsäure 1,000 kg, mikrokristalline Cellulose (Avicel^R) 2,000 kg, Magnesiumstearat (Ph. Helv. VII) 1,000 kg und Talk (Ph. Helv. VII) 2,000 kg. Das gesamte Pulvergemisch wird nochmals mittels eines Siebes 200 homogenisiert und anschliessend in Hartgelatine-Steckkapseln zu 400

mg Nettogewicht eingefüllt und verschlossen. Das Ueberziehen mit einem magenresistenten Ueberzug erfolgt wie in Beispiel 2.

5 Beispiel 4

Herstellung von magenresistenten Tabletten, enthaltend 87,0 mg Monoethylfumarat Ca-Salz, 120,0 mg Dimethylfumarat, 5,0 mg Monoethylfumarat Mg-Salz und 3,0 mg Monoethylfumarat Zn-Salz entsprechend 164 mg Fumarsäure ("Forte"-Tabletten)

12,000 kg Fumarsäuredimethylester, 8,700 kg Monoethylfumarat Ca-Salz, 0,500 kg Monoethylfumarat Mg-Salz und 0,300 kg Monoethylfumarat Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebes 800 homogenisiert, unter Beachtung entsprechender Schutzmassnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.). Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung, auf ähnliche Weise wie unter Beispiel 1 aufgeführt, hergestellt: Stärkederivat (STA-RX 1500 ^R) 18,000 kg, mikrokristalline Cellulose (Avicel pH 101 ^R) 0,300 kg, Polyvinylpyrrolidone (PVP, Kollidon ^R 120) 0,750 kg, Primogel ^R 4,000 kg und kolloidale Kieselsäure (Aerosil ^R) 0,250 kg. Hilfsstoffe und Wirkstoffgemisch werden intensiv gemischt und mittels eines Siebes 200 homogenisiert. Das Ganze wird mit einer 2%igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon ^R K25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in getrocknetem Zustand mit der äusseren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,500 kg Mg-Stearat (Ph. Eur.) und 1,500 kg Talk (Ph. Eur. II). Das ganze Granulat wird anschliessend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 500 mg Bruttomasse und 11,5 mm Durchmesser gepresst. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethode können auch andere Methoden zur Tablettenherstellung angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelz- und der Sprühtrocknungsmethode.

Der magensaftresistente Ueberzug kann in einem klassischen Dragierkessel aufgelegt oder aufgespritzt sowie in einer Wirbelschichtapparatur erfolgen. Zur Magenresistenz wird portionenweise eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat HP 50 ^R) in einem Gemisch folgender Lösungsmittel aufgelöst: Azeton 13,00 l, Ethanol 94 Gewichtsprozent denaturiert mit 2 % Keton 13,50 l und Aqua demineralisata 2,50 l. Zu der fertigen Lösung wird als Weichmacher Rizinusöl Ph. Eur. 0,240 kg zugegeben und auf übliche Weise in Portionen auf die gewölbten Tablettenkerne aufgetragen.

Filmcoat: Nach beendeter Trocknung wird anschliessend in den gleichen Apparaturen eine Suspension folgender Zusammensetzung als Filmcoat aufgezogen: Talcum Ph. Eur. II 0,340 kg, Titan (VI)-oxyd Cronus RN 56 ^R 0,400 kg, Farblack L-Rotlack 86237 N 0,324 kg, Eudragit E 12,5 % ^R 4,800 kg und Polyethylenglycol 6000 pH 11 XI 0,120 kg in einem Lösungsgemisch folgender Zusammensetzung: 2-Propanol DAB 8,170 kg, Aqua demineralisata 0,200 kg Glycerintriacetat (Triacetin ^R) 0,060 kg.

Beispiel 5

Herstellung von magenresistenten Filmtabletten enthaltend 67,0 mg Monoethylfumarat Ca-Salz, 30,0 mg Dimethylfumarat, 5,0 mg Monoethylfumarat Mg-Salz und 3,0 mg Monoethylfumarat Zn-Salz entsprechend 75 mg Fumarsäure ("Mite"-Tabletten)

3,000 kg Fumarsäuredimethylester, 8,700 kg Monoethylfumarat Ca-Salz, 0,500 kg Monoethylfumarat Mg-Salz sowie 0,300 kg Monoethylfumarat Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Dabei sollen entsprechende Schutzmassnahmen wie Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc. zur Anwendung gelangen. Hierauf wird in einem Gemisch, bestehend aus 30,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500 ^R), 3,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel pH 101 ^R), 0,750 kg Polyvinylpyrrolidone (PVP Kollidon ^R 25), 4,000 kg Primogel ^R, 0,250 kg kolloidale Kieselsäure (Aerosil ^R) versetzt. Das Wirkstoffgemisch wird homogen untermischt, durch eine Sieb 200 geschlagen und mit einer 2%igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (K 25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat aufgearbeitet. Dem getrockneten Granulat wird eine Pulvermischung aus folgenden Hilfsstoffen als äussere Phase zugesetzt: 0,500 kg Mg-Stearat Ph. Eur. II und 0,800 kg Talk Ph. Helv. VII.

Die homogene Granulatmischung wird zu gewölbten Tablettenkernen von 500,0 mg Gewicht und 11,5 mm Durchmesser auf übliche Weise komprimiert. Neben den Bindemittelmethoden können ebenfalls andere Tablettiermethoden, gemäss den Beispielen 1 und 4, Verwendung finden.

Das Ueberziehen der Tablettenkerne mit einem magenresistenten Ueberzug sowie mit einem Filmcoat erfolgt sinngemäss wie unter den Beispielen 1 und 4 beschrieben.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemässen Zubereitungen peroral in Form von Tabletten oder Kapseln verabreicht, wobei diese festen Einzeldosis-Arzneiformen vorzugsweise mit einem magenresistenten Überzug versehen sind, der sich nach der Magenpassage im Dünndarmsaft im Dünndarm innerhalb weniger Minuten löst und das aktive Prinzip aus der Arzneiform freisetzt. Zum systemischen Einstieg bzw. Ausstieg ist eine niedrige Dosierung (mite) erforderlich, für die therapeutische Dosierung nach der Einstiegsphase eine höhere Dosierung (forte).

Es wurde festgestellt, daß die erfindungsgemässen Mischpräparate nach peroraler Verabreichung eine erheblich verbesserte Wirkung gegen die verschiedensten klinischen Erscheinungsformen der Psoriasis, der psoriatischen Arthritis, der Neurodermitis sowie der Enteritis regionalis Crohn (Morbus Crohn) aufweisen.

Da in einer psoriatischen Epidermis die Aktivität der Phospholipase A₂ verändert ist, liegt eine mögliche Erklärung des Wirkungsmechanismus der erfindungsgemässen Mischpräparate darin, daß dieses Enzym durch Calcium-Monoethylfumarat stimuliert wird, wobei Mg- und Zn-Kationen für den Hautstoffwechsel von Psoriasis-Patienten von grosser Wichtigkeit sind.

Gegenstand der Erfindung sind neben oral verabreichbaren Präparaten in Form von Kapseln, Granulaten und Tabletten, für die kutane und transdermale Verabreichung in Form von Salben, Pflastern, Lotionen und Duschmitteln, für die parenterale Verabreichung in Form wässriger Mikrodispersionen, O/W-Emulsionen oder öliger Lösungen für die rektale Verabreichung als Suppositorien oder Mikroklistiere sowie für die medikamentöse Behandlung von Haaren, Finger- und Zehennägeln.

Therapeutische Behandlung der Psoriasis mit dem Präparat gemäß Beispiel 4 und ihre Ergebnisse

In einer intraindividuellen Verlaufsstudie über ein Jahr wurde die ambulante perorale Behandlung der Psoriasis an insgesamt 24 Patienten erprobt (siehe Tabelle 1). Alle Patienten sprachen dabei vorher auf konventionelle Arzneistoffe und Therapieformen schlecht an, so daß von einer negativen Selektion gesprochen werden kann.

Die Hälfte aller peroral und ambulant behandelten Patienten zeigte objektiv eine wesentliche Besserung, welche meist erst nach mehrwöchiger Behandlung eintrat.

Schwerere objektive Nebenwirkungen, insbesondere Nieren- und Leberfunktionsstörungen oder Blutbildveränderungen, wurden keine festgestellt.

Die akute Toxizität wurde vor der klinischen Prüfung an Mäusen und Ratten peroral untersucht. Die Resultate zeigten eine sehr geringe Toxizität der eingesetzten Fumarsäurederivate (siehe Tabelle 2).

5

10

Tabelle 1: Klinische Ergebnisse bei Psoriasisbehandlung

15

	Studie I	Studie II
	n = 13 Patienten Formulierung gemäss Beispiel 4	n = 11 Patienten Formulierung gemäss Beispiel 4
1. Dauer der Behandlung	3 Monate	1 Jahr
2. Resultate:		
— sehr gut	4 Patienten	5 Patienten
— gut	3 Patienten	1 Patient
— unbefriedigend	4 Patienten	3 Patienten
3. Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen	2 Patienten	2 Patienten

30

35

40

45

50

55

5

10 **Tabelle 2: Akute Toxizitätsstudie (oral)**

15		Sex of Animals	Zusammensetzung gemäss Beispiel 4	
			Mice	Rats
20	LD ₅₀ (24 hours) in mg/kg	male	5750	4700
		female	8200	4600
25	LD ₅₀ (14 days) in mg/kg	male	5600	4700
		female	6950	3900
25	Lowest Toxical Dose in mg/kg	male	3160	3160
		female	3160	3160
30	Lowest Lethal Dose in mg/kg		5620	4640
	Stomach & Intestinal Wall Haemorrhagic in mg/kg		5600	none
35	Spleen Inflammatory		none	none
	Oedema Epithelial		none	none

40

Im folgenden wird die Behandlung von Patienten mit Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn (Morbus Crohn) und ihr therapeutisches Ergebnis beschrieben:

45

HM - weiblich - 1951

- 50
- Krankheit: Enteritis regionalis Crohn
 - Dosis: 3 Tabletten/Tag (Formullierung gemäß Beispiel 5)
 - Dauer: 7.5.86 - 27.11.86
 - Erfolg: Darm seither ruhig ohne Medikation

55

EL - weiblich - 1919

- Krankheit: Enteritis regionalis Crohn

- Therapiebeginn: 24.3.84
- Dosis: 3 Tabletten/Tag (Formulierung gemäß Beispiel 5)
- Erfolg: Darmlutungen und Geschwüre zur Ruhe gekommen

5

WCh - weiblich - 1945

- Krankheit: Enteritis regionalis Crohn
- 10 - Therapiebeginn: 9.4.1988
- Dosis: 3 Tabletten/Tag (Formulierung gemäß Beispiel 5)
- Erfolg: alles ruhiger, aber noch zu früh zum beurteilen

15

NK - männlich - 1971

- Krankheit: Neurodermitis
- Dauer der Krankheit: 16 Jahre
- 20 - Therapiebeginn: 18.12.87
- Dosis: 3 Tabletten/Tag (Formulierung gemäß Beispiel 4)
- Erfolg: sehr gut

25

DN - weiblich - 1926

- Krankheit: Neurodermitis
- Dauer der Krankheit: 40 Jahre
- 30 - Therapiebeginn: 4.9.86
- Dosis: 2 Tabletten/Tag (Formulierung gemäß Beispiel 4)
- Erfolg: gut

35

AS - weiblich - 1941

- Krankheit: Neurodermitis
- Dauer der Krankheit: 20 Jahre
- 40 - Therapiebeginn: 16.12.87
- Dosis: 6 Tabletten/Tag (Formulierung gemäß Beispiel 5)
- Erfolg: sehr gut

45

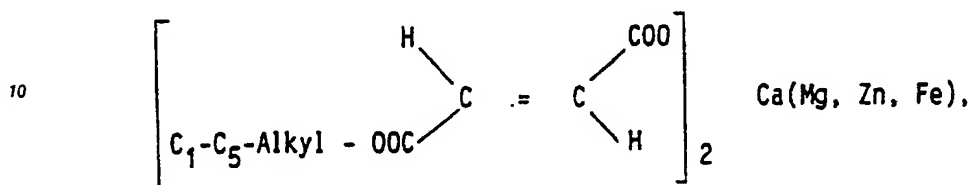
D.E. - weiblich - 1960

- Krankheit: Ichthyosis
- Therapiebeginn: 15.3.1988
- 50 - Dosis: 6 Tabletten/Tag (Formulierung gemäß Beispiel 5)
- Erfolg: gut

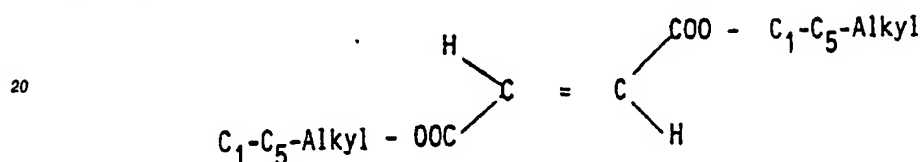
55

Ansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis und psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie eine oder mehrere Verbindungen
 5 aus der Gruppe der Calcium-, Magnesium-, Zink- und Eisensalze von Fumarsäure-Monoalkylester der allgemeinen Formel



15 gegebenfalls in Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



- 25 und üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen enthält.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie das Calciumsalz des Fumarsäure-Monoethylesters enthält.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als Wirkstoff das Calciumsalz des Fumarsäure-Monoethylesters im Gemisch mit Dimethylfumarat enthält.
- 30 4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als Wirkstoff das Calcium- und Zinksalz des Fumarsäure-Monoethylesters im Gemisch mit Dimethylfumarat enthält.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als Wirkstoffgemisch das Calcium-, Magnesium- und Zinksalz des Fumarsäure-Monoethylesters im Gemisch mit Dimethylfumarat enthält.
- 35 6. Pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie das Calciumsalz des Fumarsäure-Monoalkylesters in eine Menge von 100 bis 300 mg enthält, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 100 bis 300 mg beträgt.
7. Pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie 10 bis 290 Gewichtsteile des Calciumsalzes des
 40 Fumarsäure-Monoalkylesters und 290 - 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat enthält, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 100 - 300 beträgt.
8. Pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie 10 bis 250 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters, 1 bis 50 Gewichtsteile Dimethylfumarat und 1 bis 50 Gewichtsteile des
 45 Zinksalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters enthält, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 100 - 300 mg beträgt.
9. Pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie 10 bis 250 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters, 250 - 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat, 1 bis 50 Gewichtsteile des Magnesiumsalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters und 1 bis 50 Gewichtsteile des Zinksalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters enthält, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 100 - 300 mg beträgt.
- 50 10. Pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie mit einem magenresistenten Überzug versehen sind.
11. Pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis, psoriatischen Arthritis, Neurodermitis
 55 und Enteritis regionalis Crohn, gemäß Ansprüche 1 - 9 für die perorale Verabreichung in Form von Kapseln, Granulaten und Tabletten für die kutane und transdermale Verabreichung in Form von Salben, Pflastern,

Lotionen und Duschmitteln, für die parenterale Verabreichung in Form wässriger Mikro-Dispersionen, O/W-Emulsionen oder Ölige Lösungen für die rektale Verabreichung als Suppositorien oder Mikroklistiere, sowie für die medikamentöse Behandlung von Haaren, Finger- und Zehennägeln.

- 5 12. Pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis, psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn gemäß Anspruch 1 - 9 für die perorale Verabreichung in Form von Kapseln, Granulaten und Tabletten für die kutane und transdermale Verabreichung in Form von Salben, Pflastern, lotionen und Duschmitteln, für die parenterale Verabreichung in Form wässriger Mikro-Dispersionen, O/W-Emulsionen oder ölige Lösungen für die rektale Verabreichung als Suppositorien oder Mikroklistiere, sowie für die medikamentöse Behandlung von Haaren, Finger- und Zehennägeln.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

ABSTRACT FOR EP 0312697 A2

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2008 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0004992450

WPI ACC NO: 1989-123650/

Related WPI Acc No: 1992-417283; 1995-223713

XRAM Acc No: C1989-054784

**Compsn. for treating psoriasis, neuro-dermatitis Crohn's disease etc. -
contg. metal salt of fumaric acid monoalkyl ester and opt. dialkyl fumarate**

Patent Assignee: JOSHI R K (JOSH-I); SPEISER P P (SPEI-I)

Inventor: JOSHI R K; SPEISER P P

6 patents, 14 countries

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update
EP 312697	A	19890426	EP 1988109783	A	19880620	198917 B
US 4959389	A	19900925	US 1987109780	A	19871019	199041 E
EP 312697	B1	19930421	EP 1988109783	A	19880620	199316 E
DE 3880421	G	19930527	DE 3880421	A	19880620	199322 E
			EP 1988109783	A	19880620	
ES 2054735	T3	19940816	EP 1988109783	A	19880620	199434 E
IL 88011	A	19941007	IL 88011	A	19881012	199445 E

Priority Applications (no., kind, date): US 1987109780 A 19871019; EP
1988109783 A 19880620

Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
EP 312697	A	DE	12	0	
Regional Designated States,Original: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE					
EP 312697	B1	DE	25		
Regional Designated States,Original: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE					
DE 3880421	G	DE			Application EP 1988109783 Based on OPI patent EP 312697
ES 2054735	T3	ES			Application EP 1988109783 Based on OPI patent EP 312697
IL 88011	A	EN			

Alerting Abstract EP A

Compsn. for treating psoriasis, psoriatic arthritis, neurodermitis and Crohn's disease contains at least one fumarate salt (I), opt. together with a di(1-5C) alkyl fumarate (II), plus usual auxiliaries and carriers. M=Ca, Mg, Zn or Fe; R=1-5C alkyl.

(II) is the dimethyl ester (IIa); (I) is the Ca salt (I) of the monoethyl ester, opt. used with the corresp. Mg and Zn salts.

USE/ADVANTAGE - (I), pref. when used with (II), are more active than known fumaric acid derivs. (see EP Application 85116011.9) and in clinical trials had no significant side effects on liver and kidney function and causes no changes in the blood.

Equivalent Alerting Abstract US A

New compsn. for and treatment of psoriasis and psoriatic arthritis comprises oral admin. of up to 300 mg/dose of 10-250 pts. wt. of the Ca and 1-50 pts. wt. each of the Mg and Zn salts of fumaric acid monoalkyl esters of formula (I) mixt. with 250-10 pts. wt. dialkyl fumarate of formula (II).

ADVANTAGE - Interacts with citric acid cycle with less adverse side effects than fumaric acid. (5pp)M

Original Publication Data by Authority

Original Abstracts:

The preparations contain one or more compounds from the group comprising calcium, magnesium, zinc and iron salts of monoalkyl fumarates of the general formula*(formula 01)* optionally mixed with dialkyl fumarate of the formula*(formula 02)* and conventional pharmaceutical auxiliaries and vehicles.

A composition including at least one salt of fumaric acid monoalkyl ester having the formula: ##STR1## alone or in combination with dialkyl fumarate having the formula: ##STR2## is provided for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. In particular, use of the calcium salt of fumaric acid monoalkyl ester in the composition is desirable. Basic Derwent Week:
198917